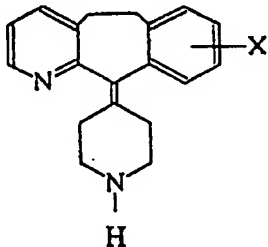




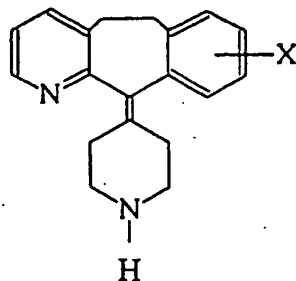
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/445, 9/08 // C07D 401/04</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/48803</p> <p>(43) 国際公開日 1998年11月5日 (05.11.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/01450</p> <p>(22) 国際出願日 1997年4月25日 (25.04.97)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) シェリング・プラウ株式会社 (SCHERING-PLOUGH KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区平野町2丁目3番7号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 藤本 尚(FUJIMOTO, Takashi)[JP/JP] 〒520-30 滋賀県栗太郡栗東町中沢180-14 Shiga, (JP) 岡崎公哉(OKAZAKI, Kimiya)[JP/JP] 〒510 三重県四日市市浮橋2-18-8 Mie, (JP) 上 洋司(KAMI, Hiroshi)[JP/JP] 〒520-22 滋賀県大津市大石東町621-22 Shiga, (JP) 加瀬公一郎(KASE, Koichiro)[JP/JP] 〒520 滋賀県大津市逢坂1-7-15 Shiga, (JP) 吉沢英子(YOSHIZAWA, Eiko)[JP/JP] 〒520-33 滋賀県甲賀郡甲南町寺庄1311-5 Shiga, (JP) 柴原 健(SHIBAHARA, Takeshi)[JP/JP] 〒525 滋賀県草津市上笠5-5-37-B104 Shiga, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 湯浅恭三, 外(YUASA, Kyoza et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: EYEDROPS</p> <p>(54)発明の名称 点眼剤</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> <p>(57) Abstract Eyedrops containing compounds represented by general formula (I) wherein H represents halogeno or hydrogen.</p>		

(57)要約

式 I :



(式中、Xはハロゲン又は水素である。)で表される化合物を含有する点眼剤が  
開示されている。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AM	アルメニア	FR	フランス	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AT	オーストリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SN	セネガル
AU	オーストラリア	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	US	米国
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	VN	ヴィエトナム
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CH	スイス	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CI	コートジボアール	IT	イタリア	NO	ノールウェー		
CM	カメルーン	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CN	中国	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CZ	チェッコ	KR	韓国	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア		

明 細 書  
点 眼 剤

技術分野

本願は、ロラタジン代謝産物及びその誘導体を有効成分として含有する点眼剤  
5 に関する。

背景技術

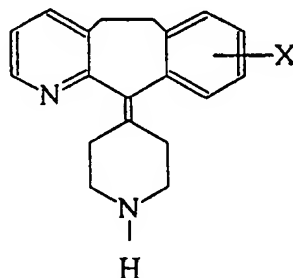
ロラタジン（4-（8-クロロ-5,6-ジヒドロ-11H-ベンゾ〔5,6〕  
シクロヘプタ〔1,2-b〕ピリジン-11-イリデン）-1-ピペリジンカル  
ボン酸エチルエステル）は、非鎮静性の抗ヒスタミン剤として有用であり、多年  
10 性及び季節性のアレルギー性鼻炎や慢性ジンマシン等の治療において抗アレルギー  
剤として作用することが知られている（特公昭63-55513号）。本発明  
者らは、先に、このロラタジン及びその誘導体が点眼剤の有効成分としても用い  
得ることを見出した（特願平7-280759号及びPCT/J P96/031  
39号）。

15 発明の開示

本願は、ロラタジン代謝産物及びその誘導体を有効成分とする点眼剤を提供す  
ることを課題とした。

本願は、式 I の化合物を含有する点眼剤を初めて提供するものである。

すなわち、本願は、式 I :



20 （式中、Xはハロゲン又は水素である。）で表される化合物を含有する点眼剤を  
開示する。

式 I における X のハロゲンには、Cl、Br、F、及び I が含まれる。式 I で

表される化合物のうち、点眼剤として用いるのに好ましい化合物は、XがC1の化合物である。より好ましい化合物は、Xが8-C1の化合物であるロラタジン代謝産物、即ち8-クロロ-6,11-ジヒドロ-11-(4-ピペリジリデン)-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジンである。

- 5      ロラタジン代謝産物は公知化合物である。式Iの化合物は、ロラタジン又はその誘導体を、酸性若しくは塩基性条件下で水中で加熱することにより容易に製造することができる。なお、ロラタジン又はその誘導体は、例えば、特公昭63-55513号に記載の方法に基づいて製造することができる。

- 式Iで表される化合物を点眼剤の中に抗ヒスタミン効果量で含有させる。通常  
10      は0.01~100mg/mlの範囲内で選択する。

- 点眼剤には、安定化剤、保存剤、等張化剤、pH調整剤を含ませることができる。安定化剤としては、亜硫酸水素ナトリウム、グリセリン、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソールなどを挙げることができる。中でも、エデト酸ナトリウムは、着色抑制作用が優れ、pHを安定に保ち、  
15      活性化合物の高活性を維持しうるため、好ましい安定化剤として使用される。また、塩化ベンザルコニウムの濃度が高いほど点眼剤のpHや活性が安定するため、医薬品添加物一覧表に記載されている最高濃度(0.127%)で保存剤として含有させるのが好ましい。等張化剤としては、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グルコース、グリセリンなどを挙げることができる。中でも、D-マンニトールは、着色抑制作用が優れ、pHを安定に保ち、活性化合物の高活性を維持し  
20      うるため、好ましい等張化剤として使用される。なお、これらの作用に対するD-マンニトールの濃度依存性は認められないため、浸透圧が生理食塩水と等しくなる濃度(1.53%)で点眼剤に使用するのがより好ましい。pH調整剤としては、リン酸一ナトリウム、リン酸水素ナトリウムなどのリン酸化合物、水酸化ナトリウム、塩酸などを挙げることができる。ただし、投与の際の刺激性を低く  
25      するためにリン酸濃度は0.01M以下にするのが好ましく、できればリン酸化合物以外のpH調製剤を用いてpH調整を行うのが好ましい。点眼剤のpHは4~8程度に調整しうるが、活性化合物の安定性を維持するために4~5程度にするのが好ましい。

本発明の点眼剤には、ポリソルベート80、プロピレングリコール、ポリビニルピロリドンK30、ポロキサマー188などの可溶化剤も含ませることができる。中でも、ポリソルベート80は、点眼剤を適切な浸透圧に保つことができるため、好ましい可溶化剤として使用される。

- 5 本願で開示する点眼剤は、抗アレルギー作用に優れ、結膜炎、花粉症、春季カタルなどの症状に効果的に対処しうる。特に、本願で開示するロラタジン代謝産物点眼剤は、ロラタジン自体を有効成分とする点眼剤よりも抗ヒスタミン作用が高いことが確認されている。また、点眼に伴う角膜、虹彩、結膜の障害は認められず、安全性も高い。

- 10 本願で開示する点眼剤は、好ましくはポリプロピレンの容器に入れて保存、使用する。ポリプロピレン容器に入れておけば保存安定性が高いため、他の材料でできた容器を使用するよりも有利である。

本願で開示する点眼剤は、症状に応じて1日1～4回、1回あたり1～数滴投与するのが典型的であるが、この回数に限定されるものではない。

15 実施例

以下に実施例を挙げて、本願に開示する点眼剤をより具体的に説明する。

実施例1

- 20 約300mlの蒸留水に、ロラタジン代謝産物(0.5g)、10%塩化ベンザルコニウム(1.0ml)、エデト酸ナトリウム(1.27g)、D-マンニトール(15.3g)を順に加えて溶解した。蒸留水(600ml)を添加した後、リン酸一ナトリウム(15.6g)を添加し、0.1Mリン酸水素ナトリウムを用いてpHを5.0にした。さらに蒸留水を加えて全量を1000mlにすることによって点眼剤Aを調製した。

実施例2

- 25 ロラタジン代謝産物を1.0g加えた以外は、実施例1と同じ方法で点眼剤Bを調製した。

これら点眼剤A及びBの製剤評価の結果を表1に示す。

表 1

	実施例 A	実施例 B
外 観 A P H A No.	無色透明 3 0	無色透明 3 1

試験例 1

ロラタジン代謝産物の抗ヒスタミン作用をロラタジンと比較しながら検討した。

ラット抗 D N P I g E 抗体で感作したラット腹腔肥満細胞を被験薬物と共に  
3 7 ° C で 1 5 分間インキュベートした後、D N P - アスカリス抗原で 1 0 分間刺  
5 激した。抗原刺激開始 5 分前にホスファチジルセリン ( 1 0 μ g / m l ) を添加  
した。遊離及び細胞内ヒスタミン量を自動分析器により測定し、ヒスタミン遊離  
抑制率 ( % ) 及びヒスタミン遊離における 5 0 % 抑制濃度 ( I C <sub>50</sub> ) を求めた。

結果は以下の表に示すとおりであった。表中、ヒスタミン遊離抑制率は 5 例の  
平均値 ± 標準誤差で表示したものである。

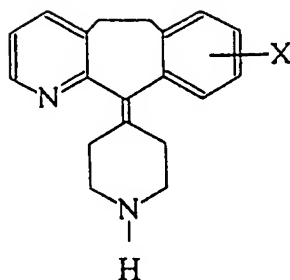
表 2

I g E 感作ラット腹腔肥満細胞からの抗原刺激による  
ヒスタミン遊離に対する作用

有効成分	濃度 ( $\mu$ M)	ヒスタミン遊離抑制率 (%)	I C <sub>50</sub> 値 [ $\mu$ M] (95%信頼限界)
ロラタジン 代謝産物	0.3	14.6 $\pm$ 6.82	9.57 (3.92 ~ 13.6)
	1	20.9 $\pm$ 6.02	
	3	35.6 $\pm$ 7.17	
	10	49.8 $\pm$ 8.40	
ロラタジン	0.3	19.8 $\pm$ 5.77	2.41 (1.14 ~ 6.86)
	1	27.1 $\pm$ 4.72	
	3	45.8 $\pm$ 9.26	
	10	73.3 $\pm$ 16.8	

## 請 求 の 範 囲

## 1. 式 I :



(式中、Xはハロゲン又は水素である。)で表される化合物を含有する点眼剤。

2. Xが8-C1である、請求項1記載の点眼剤。
- 5 3. 請求項1又は2に記載される化合物の点眼剤への使用。
4. 安定化剤を含有する、請求項1又は2記載の点眼剤。
5. 安定化剤が、亜硫酸水素ナトリウム、グリセリン、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、又はブチルヒドロキシアニソールである、請求項4記載の点眼剤。
- 10 6. 保存剤を含有する、請求項1又は2記載の点眼剤。
7. 保存剤が、塩化ベンザルコニウムである、請求項6記載の点眼剤。
8. 等張化剤を含有する、請求項1又は2記載の点眼剤。
9. 等張化剤が、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グルコース、又はグリセリンある、請求項8記載の点眼剤。
- 15 10. リン酸濃度が0.01M以下である、請求項1又は2記載の点眼剤。
11. pHが4～5である、請求項1又は2記載の点眼剤。
12. 安定化剤として亜硫酸水素ナトリウム、グリセリン、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、又はブチルヒドロキシアニソールを含有し、保存剤として塩化ベンザルコニウムを含有し、等張化剤として塩化ナトリウム、D-マンニトール、グルコース、又はグリセリンを含有し、リン酸濃度が0.01M以下であり、pHが4～5である請求項1又は2の点眼剤。
- 20 13. 請求項1、2及び4～12のいずれかの点眼剤をポリプロピレンの容器



に入れた点眼剤製品。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01450

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1<sup>6</sup> A61K31/445, 9/08, // C07D401/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1<sup>6</sup> A61K31/445, 9/08, C07D401/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 61-501205, A (Schering Corp.), June 19, 1986 (19. 06. 86), Full descriptions & EP, 152897, A & WO, 85/3707, A & AU, 8539938, A & FI, 8503675, A & DK, 8504694, A	1 - 13
Y	JP, 61-289087, A (Schering Corp.), December 19, 1986 (19. 12. 86), Full descriptions & EP, 208855, A & AU, 8657374, A & ZA, 8603532, A & DK, 8602209, A & FI, 8601987, A & US, 4659716, A & PT, 82570, A & ES, 8800679, A & US, 4731447, A & US, 4873335, A & FI, 9002315, A & ZA, 1272480, A & AU, 9057026, A & IL, 78771, A & IL, 91953, A & JP, 8-59657, A	1 - 13
Y	JP, 4-9339, A (Arukon Laboratories Inc.), January 14, 1992 (14. 01. 92), Full descriptions & EP, 433766, A	1 - 13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

July 15, 1997 (15. 07. 97)

Date of mailing of the international search report

July 23, 1997 (23. 07. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01450

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& AU, 9067740, A & CA, 2031593, A & ZA, 9009941, A	
Y	US, 5019591, A (Gardner et al.), May 28, 1991 (28. 05. 91), Full descriptions (Family: none)	1 - 13
X	JP, 6-40910, A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), February 15, 1994 (15. 02. 94), Example etc & EP, 572190, A1 & CA, 2096902, A & CN, 1085082, A & TW, 266154, A & US, 5559157, A	1 - 13
Y	JP, 5-4918, A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), January 14, 1993 (14. 01. 93), Example etc. & EP, 473159, A & CA, 2049822, A & US, 5185372, A	1 - 13
Y	JP, 4-264029, A (IOLAB Corp.), September 18, 1992 (18. 09. 92), Full descriptions & EP, 480690, A & CA, 2052950, A	1 - 13
Y	J. Ocul. Pharmacol., 7(4), (1991), Gregg J. Berdy et al., p. 313-24	1 - 13
E,A	JP, 9-124484, A (Schering-Plough K.K.), May 13, 1997 (13. 05. 97), Full descriptions & WO, 97/15307, A	1 - 13

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 97/01450

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/445, 9/08, //C07D401/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/445, 9/08, C07D401/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
 CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 61-501205, A (シェリング・コーポレーション), 19. 6月. 1986 (19. 06. 86), 全文&EP, 152897, A&WO, 85/3707, A&AU, 8539938, A&FI, 8503675, A&DK, 8504694, A	1-13
Y	J P, 61-289087, A (シェリング・コーポレーション), 19. 12月. 1986 (19. 12. 86), 全文&EP, 208855, A&AU, 8657374, A&ZA, 8603532, A&DK, 8602209, A&FI, 8601987, A&US, 4659716, A&PT, 82570, A&ES, 8800679, A&US, 4731447, A&US, 4873335, A&FI, 9002315, A&ZA, 1272480, A&AU, 9057026, A&IL, 78771, A&IL, 91953, A, J P, 8-59657, A	1-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日  
 15. 07. 97

国際調査報告の発送日  
 23.07.97

国際調査機関の名称及びあて先  
 日本国特許庁 (ISA/J P)  
 郵便番号100  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
 富永 保 印  
 電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 4-9339, A (アルコン ラボラトリーズ インコーポレイテッド), 14. 1月. 1992 (14. 01. 92), 全文&EP, 433766, A&AU, 9067740, A&CA, 2031593, A&ZA, 9009941, A	1-13
Y	US, 5019591, A (Gardner et al.), 28. 5月. 1991 (28. 05. 91), 全文 (ファミリーなし)	1-13
Y	J P, 6-40910, A (参天製薬株式会社), 15. 2月. 1994 (15. 02. 94), 実施例等&EP, 572190, A1&CA, 2096902, A&CN, 1085082, A&TW, 266154, A&US, 5559157, A	1-13
Y	J P, 5-4918, A (千寿製薬株式会社), 14. 1月. 1993 (14. 01. 93), 実施例等&EP, 473159, A&CA, 2049822, A&US, 5185372, A	1-13
Y	J P, 4-264029, A (アイオーラブ・コーポレーション), 18. 9月. 1992 (18. 09. 92), 全文&EP, 480690, A&CA, 2052950, A	1-13
Y	J. Ocul. Pharmacol., 7(4), (1991), Gregg J. Berdy et al., p. 313-24	1-13
E, A	J P, 9-124484, A (シェリング・プラウ株式会社), 13. 5月. 1997 (13. 05. 97), 全文&WO, 97/15307, A	1-13